

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

## Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 13 avril 2010

Première heure:

### Nouvelles approches des traitements de l'insuffisance cardiaque

Orateur: Dr S. Di Bernardo du CHUV

1628: une théorie sur la fonction du cœur était émise: le cœur servait à projeter le sang vers les organes.

Aujourd'hui, on connaît mieux:

- les mécanismes des ventricules, oreillettes, valves et vaisseaux
- la régulation neuro-hormonale
- des mécanismes cellulaires et moléculaires
- des aspects génétiques

L'insuffisance cardiaque est une inadaptation du cœur à assurer un débit sanguin suffisant. Les causes peuvent être primaires (cardiomyopathie), secondaires (hypoxie, inflammatoire, post actinique, ...) ou malformatives.

Le débit cardiaque dépend de la précharge (compliance), de la post-charge (résistance) de la contractibilité du système (pompe), de la fréquence cardiaque.

L'importance de la précharge est connue (courbe de Starling): adaptation du travail cardiaque en fonction du volume reçu.

Post-charge: la résistance artérielle pulmonaire et systémique est influencée par différents facteurs (tonus sympathiques, température, oxygène, ...).

Le système à pression élevée contient peu de sang (artères) et le système à basse pression (veines) contient beaucoup de sang.

La courbe de Starling est importante. D'abord, le débit cardiaque est amélioré par un remplissage plus important (précharge), puis à partir d'un certain niveau de remplissage excessif, le débit diminue. En cas d'insuffisance cardiaque, la courbe est aplatie.

Et chez l'enfant? La fonction cardiaque est immature, l'adaptation n'est pas la même.

Il y a moins de fibres contractiles par cellule (le noyau est plus gros); chez l'agneau, la courbe de Starling est plus aplatie (moins d'effet de la précharge sur le travail cardiaque) que chez le mouton.

Facteurs neuro hormonaux:

Une diminution du débit cardiaque implique une cascade d'événements; les artères contiennent des récepteurs sensibles à la pulsabilité.

Le système sympathique peut être stimulé, avec des effets sur la contractibilité pour maintenir le débit cardiaque.

Le système rénine angiotensine augmente la pression de post-charge

La vasopressine (sécrétion hypophyse) a un effet de vasoconstriction et de réabsorption rénale.

Mais l'activation chronique de ces systèmes entraîne en boucle une rétention de sel et eau, une augmentation des pressions veineuses et artérielles, une augmentation des résistances artérielles. Tous ces mécanismes augmentent le risque de dysfonctionnement cardiaque par augmentation de la précharge et de la postcharge. Il y a un cercle vicieux où la diminution du débit entraîne une vasoconstriction, donc une augmentation de la pression du système, de la postcharge qui entraîne une diminution du débit...

L'angiotensine II a également un effet sur le muscle cardiaque entraînant une augmentation du myocarde et une fibrose aboutissant à une hypertrophie cardiaque.

Il existe un effet de contre-régulation: le BNP (B type Natriuretic Peptide), sécrété par le cœur en réponse à l'augmentation de pression, avec effet sur le rein et la pression (Dr Bernardo a publié un résumé de ces mécanismes dans Rev Med Suisse 2008 9; 4: 61-6)

Toute cette augmentation de travail entraîne une augmentation de la consommation en oxygène du muscle cardiaque.

Mécanismes cellulaires et moléculaires:

Le couplage dépolarisation contraction dépendant du rôle prépondérant du calcium par le canal calcium voltage dépendant (dépolarisation lente). Le calcium cytosolique interagit avec la troponine C. La relaxation dépend du recaptage du calcium par le réticulum cytoplasmique (schéma: Knollmann Nature 2008 451: 929-36)

Génétique:

Beaucoup de protéines sont impliquées et sont importantes pour le travail cardiaque. Des modifications de l'une ou l'autre entraîne différents type de dysfonction myocardique.

Traitement:

- diurétiques: furosémide, hydrochlorothiazidiques. Il n'existe pas d'étude randomisée; mais l'effet clinique est relevant. L'utilisation isolée augmente la stimulation du système rénine-angiotensine et sympathique.
- La spironolactone a été étudiée. Elle bloque l'hyperaldostéronisme (effet prouvé par RALES)
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion et bloqueurs de récepteurs de l'angiotensine. Le captopril, l'enalapril bloque l'activation. Le valsartan, le losartan n'ont pas bénéficié d'études contrôlées chez l'enfant. Il y a diminution

de la résistance vasculaire, de la consommation en oxygène, de la stimulation cardiaque, avec un effet cardio-myoprotecteur.

## Nouveaux traitements

L'emploi des bêta bloquant, habituellement anti-arythmique, est nouveau pour l'insuffisance cardiaque. Il y a 3 générations: non sélectifs (propranolol), sélectif bêta (atenolol, metoprolol), non sélectif et alpha bloqueur (carvédidol)

Le blocage sympathique a des effets cardiomyoprotecteur, anti-arythmique, améliore la perfusion coronarienne, a un effet anti-oxydant, diminue la consommation en oxygène.

Le carvedilol chez l'adulte est supérieur à un bêta2 sélectif. Chez l'enfant, l'étude de Shaddy (JAMA 2007 28 1171-9) n'a pas montré d'effet significatif (mais les groupes étaient hétérogènes et trop petits pour être significatifs)

Analogues du peptide natriurétique (nésirétide); c'est une forme recombinante du BNP; il y a diminution de la précharge par augmentation de la diurèse et natriurèse.

Sensibilisation au calcium: levosimendan. Il agit dans le cytosol, avec action au niveau du cardio-myocyte par liaison complexe troponine c- calcium. Il y a amélioration de la fonction cardiaque. Chez l'adulte, le médicament semble plus efficace que la dobutamine. Données pédiatriques: l'effet semble identique selon les séries publiées en Australie.

## Conclusions:

- beaucoup de progrès ont été effectués dans la compréhension des mécanismes
- des nouvelles molécules ont été identifiées
- les aspects pédiatriques n'ont pas été étudiés ou mal étudiés; les effets ne sont peut-être pas similaires.

Compte rendu du Dr V. Liberek

[vliberek@bluewin.ch](mailto:vliberek@bluewin.ch)

Transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)